

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 d, 41/08

C 07 d, 87/54

C 07 d, 93/38

C 07 d, 57/02

52

Deutsche Kl.:

12 p, 5

12 p, 3

12 p, 4/01

12 p, 10/10

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 420 168

Aktenzeichen: P 24 20 168.1

Anmeldetag: 25. April 1974

Offenlegungstag: 21. November 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 26. April 1973

33

Land: Niederlande

31

Aktenzeichen: 7305811

54

Bezeichnung: Amino-substituierte Piperidinderivate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Akzo N.V., Arnheim (Niederlande)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Burg, Willem Jacob van der, Heesch (Niederlande)

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

8 MUNICHEN 90
SCHWEIFERSSTRASSE 2
TELEFON (0811) 66 20 51
TELEX 5 24 070
TELEGRAMME:
PROTEKT PATENT MÜNCHEN

1A-44 823

2420168

B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

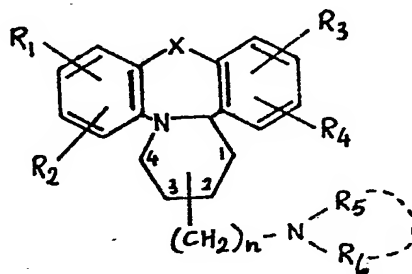
Akzo N.V.
IJssellaan 82, Arnhem, Niederlande

betreffend:

Amino-substituierte Piperidinderivate

Die Erfindung betrifft neue biologisch wirksame Amino-substituierte Piperidinderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese neuen Wirkstoffe enthalten.

Es hat sich gezeigt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel

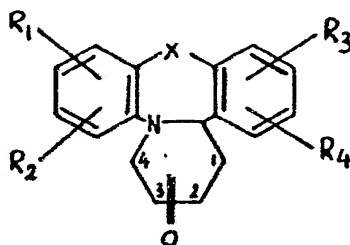


mit der nachstehend angegebenen Bedeutung der Substituenten, sowie deren pharmazeutische verträglichen Salze wertvolle zentral-erregende Eigenschaften besitzen und sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität auszeichnet. In der angegebenen Formel ist der Amino(alkyl)-Molekülteil in Stellung 2 oder 3 des Piperidinringes gebunden; X steht für Sauerstoff, Schwefel oder eine der Gruppen >NR_7 oder $\text{-CR}_8\text{R}_9\text{-}$,

409847/1168

wobei R_7 Wasserstoff oder eine $C_1 - C_4$ Alkylgruppe bedeutet, R_8 und R_9 jeweils für Wasserstoff oder die Methylgruppe stehen und n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist; R_1 , R_2 , R_3 und R_4 stehen jeweils für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine OH-Gruppe, eine $C_1 - C_6$ Alkylgruppe, eine $C_1 - C_6$ Alkoxygruppe, eine $C_1 - C_6$ Alkylthiogruppe oder für die Trifluormethylgruppe; R_5 und R_6 bedeuten jeweils ein Wasserstoffatom, eine $C_1 - C_6$ Alkylgruppe, eine $C_7 - C_{10}$ Aralkylgruppe oder bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterozyklischen 5- oder 6-Ring.

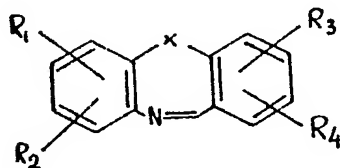
Die Verbindungen nach der Erfindung können in für analoge Verbindungen gebräuchlicher Weise hergestellt werden. Ein sehr leichter Ausgangspunkt für die Synthese der in Rede stehenden Verbindungen ist eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

in der die Ketogruppe in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 sowie X die oben gegebene Bedeutung besitzen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind, soweit festgestellt, neue Verbindungen. Sie können auf verschiedene Weise hergestellt werden. Die einfachste Methode besteht darin, Vinylmethylketon ($CH_3-C(=O)-CH=CH_2$)

mit einem Derivat von Morphanthridin, Dibenzooxazepin, Dibenzothiazepin oder Dibenzodiazepin der allgemeinen Formel III:



III

in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die obige Bedeutung haben, zu kondensieren. Bei dieser Kondensationsreaktion wird die 2-Ketoverbindung II in recht guter Ausbeute erhalten.

Die 3-Ketoverbindung der Formel II kann aus der entsprechenden 2-Ketoverbindung der Formel II in gebräuchlicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise wird die 2-Ketoverbindung mit Isoamylnitrit und Kalium in tert. Butanol in die entsprechende 2-Keto-3-hydroxy-iminoverbindung umgewandelt (siehe das nachfolgende Reaktionsschema); darauf wird die Carbonylgruppe in 2-Stellung nach Wolff-Kishner reduziert und der 3-Hydroxy-imino-Teil in der so erhaltenen Verbindung unter sauren Bedingungen oder mit Natriumbisulfit in einem Alkohol/Wasser Gemisch verseift.

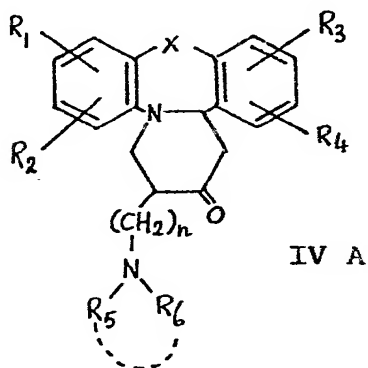
Ausgehend von einer Verbindung der Formel II können die Endprodukte entsprechend der allgemeinen Formel I auf verschiedene Weise hergestellt werden. Alle diese Wege sind an sich bekannt und gebräuchliche Verfahren, die zur Herstellung ähnlicher Verbindungen angewandt werden.

Im Prinzip können die erfindungsgemäßen Amino(alkyl)-Verbindungen ausgehend von der 2-Keto- oder 3-Ketoverbindung II auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt werden: Es kann die Amino(alkyl)-Gruppe in die Nachbarstellung zu der Ketogruppe eingeführt oder aber die Ketogruppe selbst in die gewünschte Amino(alkyl)-Gruppe umgewandelt. Im ersteren Falle erhält man eine 3-Amino-

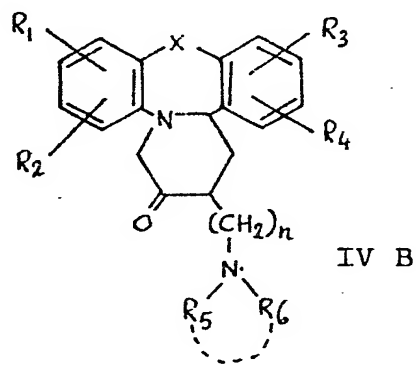
- 4 -

(alkyl)-Verbindung I aus einer 2-Ketoverbindung II oder eine 2-Amino(alkyl)-Verbindung I aus einer 3-Ketoverbindung II. Im zweiten Falle erhält man eine 2-Amino(alkyl)-Verbindung I aus einer 2-Ketoverbindung II oder eine 3-Amino(alkyl)-Verbindung I aus einer 3-Ketoverbindung II.

Die Endprodukte entsprechend der allgemeinen Formel I werden dann beispielsweise dadurch erhalten, daß man die Carbonylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder eines ihrer Salze reduziert. Diese Reduktion der Gruppe $\geq C=O$ zu $\geq CH_2$ wird in der für gleichartige Reduktionen gebräuchlichen Weise durchgeführt, beispielsweise mittels einer Reduktion nach Wolff-Kishner, Huang-Minlon oder Clemmensen oder mittels Hydrogenolyse der aus der betreffenden Ketoverbindung IV hergestellten Di-alkylthio-acetale.

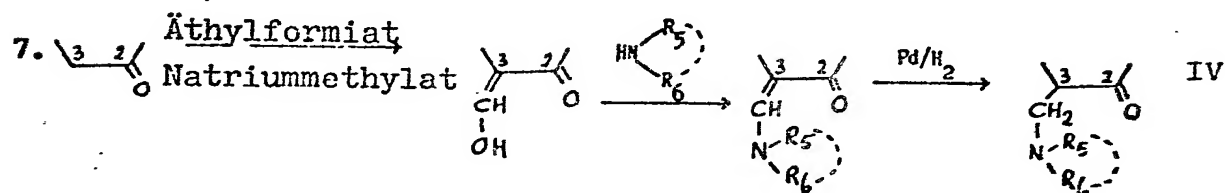
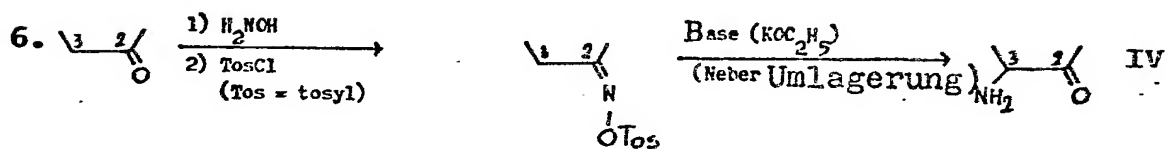
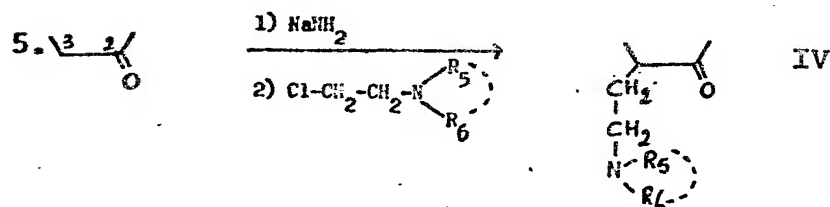
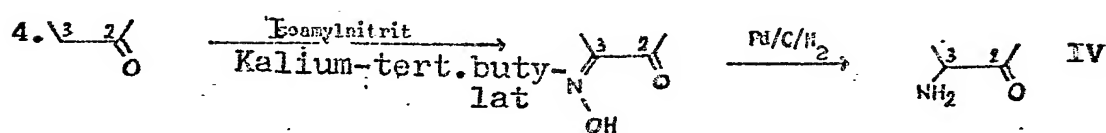
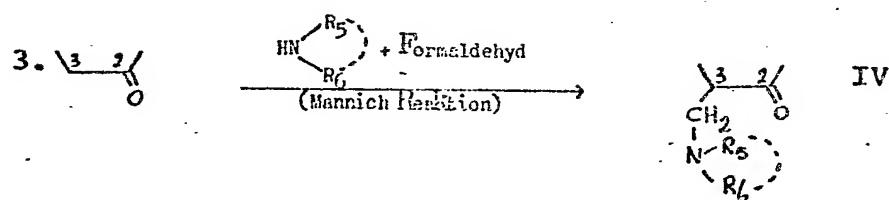
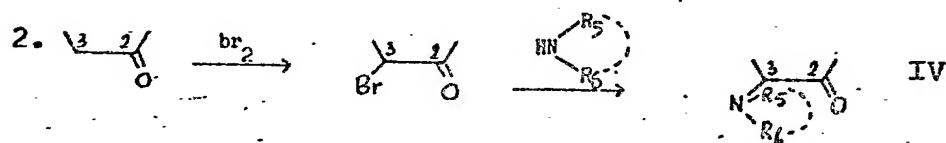
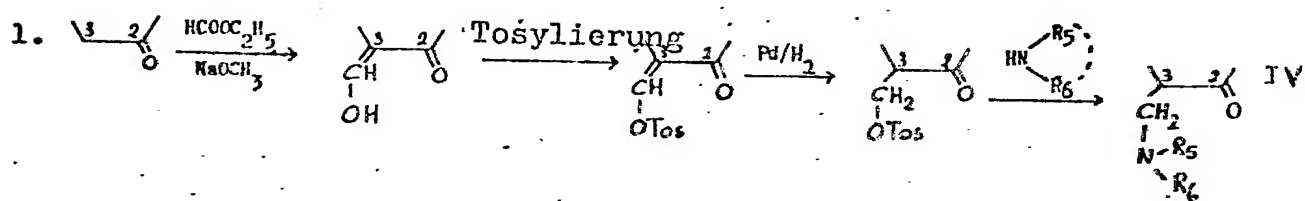
Abgesehen von ihrer Verwendung als Zwischenprodukte bei der Synthese für die Herstellung der Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel I, können die Verbindungen IV A und IV B auch als biologisch aktive Substanzen angewandt werden. Ebenso wie die Verbindungen der

409847/1168

- 5 -

Formel I wirken sie auf das Zentralnervensystem, insbesondere als Antidepressiva. Die Verbindungen IV A und IV B können sowohl oral als auch parenteral verabfolgt werden; vorzugsweise beträgt die tägliche Dosis 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Die für die oben erwähnte Synthese benötigte Verbindung IV kann aus dem Ausgangsmaterial II auf verschiedene Weise hergestellt werden. Nachfolgend werden verschiedene Reaktionsschemata für die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit in 2-Stellung gebundener Ketogruppe angegeben. Für Verbindungen der allgemeinen Formel II mit in 3-Stellung gebundener Ketogruppe verlaufen diese Reaktionen in gleichartiger Weise.

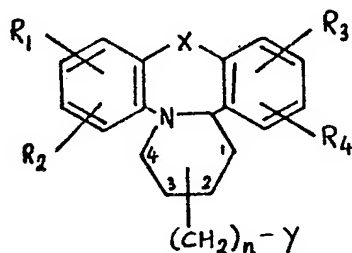


Es ist klar, daß die in diesen Reaktionsschemata für die Herstellung der Ausgangsprodukte IV angegebenen Stufen nicht notwendigerweise in der aufgeführten strikten Reihenfolge eingehalten werden müssen, um zu dem Endprodukt entsprechend der Formel I zu gelangen.

Es kann beispielsweise die Wolff-Kishner Reduktion ($>C=O \rightarrow -CH_2$), der die Verbindung IV gemäß Reaktionsschema 4 unterworfen werden muß, um zu dem Endprodukt entsprechend der Formel I zu gelangen, auch in einer früheren Stufe durchgeführt werden, insbesondere mit der 2-Keto-3-oxim-Verbindung (Schema 4). Es kann weiterhin die Doppelbindung in 3-Stellung gemäß Reaktionsschema 1 oder 7 in einer früheren oder einer späteren Stufe der Synthese zum Endprodukt I reduziert werden. Diese und andere naheliegende Änderungen im Reaktionsablauf werden als dem beschriebenen Weg völlig analog angesehen, ohne eigens beansprucht zu werden.

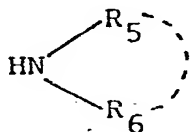
Die Umwandlung einer 2-Keto- oder 2-Ketoverbindung II in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die die Amino(alkyl)-Gruppe in gleicher Stellung trägt wie die Ketogruppe der Ausgangsverbindung II gebunden ist, kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Alle diese Methoden sind gebräuchliche Verfahren, die bereits für ähnliche Verbindungen beschrieben wurden.

Die Methode, die allgemein zur Herstellung der Verbindungen I nach der Erfindung angewandt werden kann, ist die Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel V



V

in der die Gruppe $-(CH_2)_n-Y$ in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und R_1, R_2, R_3, R_4, n und X die anfangs gegebene Bedeutung besitzen und Y für eine geeignete abspaltbare Gruppe wie ein Halogenatom oder eine verätherte oder veresterte OH-Gruppe steht, mit Ammoniak oder einem Amin der allgemeinen Formel VI



VI

in der R_5 und R_6 die Eingangs gegebene Bedeutung besitzen oder einem Säure-Additionssalz davon.

Abspaltbare Gruppen sind wohl definierte Gruppen, die in zahlreichen chemischen Handbüchern beschrieben sind.

Geeignete abspaltbare Gruppen für diese Kondensationsreaktion sind beispielsweise die Tosyloxy-, Mesyloxy-* oder p-Bromphenyl-sulfonyloxy-Gruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Jodatome.

*=Mesityloxy-

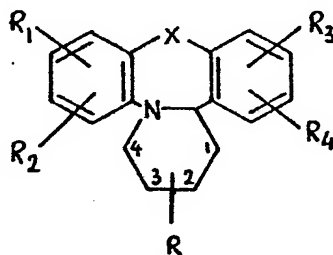
Die für diese Kondensationsreaktion benötigte Verbindung V kann aus dem oben beschriebenen Ausgangsmaterial II hergestellt werden, indem die Ketogruppe zu einer OH-Gruppe reduziert wird, beispielsweise durch katalytische Hydrierung oder durch Hydrierung mit Metallhydriden wie $LiAlH_4$, $NaBH_4$ oder mit Diboran, worauf die erhaltene OH-Gruppe in die erwünschte abspaltbare Gruppe in gebräuchlicher Weise umgewandelt wird, beispielsweise durch Tosylierung, Mesylierung oder durch Umsetzung mit $SOCl_2$, PCl_5 , PBr_3 usw.

Die Alkylkettenverlängerung (von $n = 0$ zu $n = 1, 2$ oder 3) erfolgt ebenfalls in gebräuchlicher Weise, beispielsweise indem eine Verbindung der Formel V, in der $n = 0$, mit einem Cyanid wie Kalium- oder Natriumcyanid umgesetzt wird. Die in der Verbindung erhaltene Cyanogruppe wird

dann entweder zu der entsprechenden Aminomethylgruppe reduziert oder zu der entsprechenden Carboxylgruppe hydrolysiert. Die Aminomethylverbindung wird darauf mit salpetriger Säure bei niedrigerer Temperatur behandelt (Piria); die Carboxylverbindung hingegen wird reduziert. Beide Reaktionen liefern die Hydroxymethyl-Verbindung in ziemlich guten Ausbeuten. Schließlich wird die auf diese Weise erhaltene Hydroxymethyl-Verbindung in eine Verbindung umgewandelt, in der die OH-Gruppe durch eine abspaltbare ersetzt ist.

Durch Wiederholung dieser Reaktionsabfolge wird eine weitere Kettenverlängerung erreicht.

Die in Rede stehenden Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich weiterhin dadurch herstellen, daß man die Cyanid- oder Azidogruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



VII

reduziert, wobei R in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und für $-(CH_2)_{n-1}-CN$ oder $-(CH_2)_n-N_3$ steht und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X und n die eingangs gegebene Bedeutung besitzen.

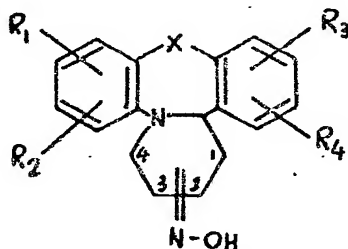
Die Reduktion wird in der für diese Art von Verbindungen gebräuchlichen Weise durchgeführt. Vorzugsweise wird die Cyanidgruppe mit Metallhydriden, insbesondere mit Lithium-aluminiumhydrid und die Azidogruppe mit einem Metallhydrid wie $LiAlH_4$ oder $NaBH_4$ oder durch Hydrierung in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Palladium, Raney-Nickel usw. reduziert. Die für diese Verfahrensweise benötigten Ausgangsverbindungen der Formel VII werden hergestellt, indem beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Natriumcyanid oder mit Natriumazid oder eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit HCN behandelt wird, wobei

4098477 1168

die OH-Gruppe entfernt und die gebildete Doppelbindung reduziert wird, möglicherweise zusammen mit -CN oder -N₃.

Eine einfache und direkte Verfahrensweise zur Herstellung der Verbindung I (mit $n = 0$) besteht darin, die Ausgangsverbindung II mit dem Amin entsprechend der Formel VI in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Ameisensäure, einem Metallhydrid wie LiAlH₄, NaBH₄, Na(CN)BH₃ usw. oder in Gegenwart von Wasserstoff, gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium, Platin, Palladium-auf-Kohle, Nickel usw. umzusetzen. Diese reduzierende Aminierung ist in der organischen Chemie allgemein bekannt und wird in jedem chemischen Handbuch beschrieben.

Die Verbindungen nach der Erfindung (mit $n = 0$) können weiter dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



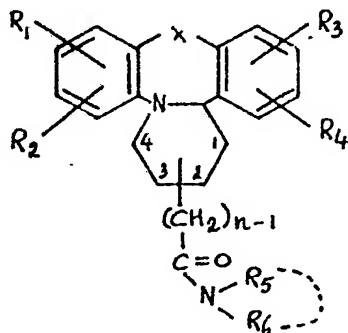
VIII

in der die Oximgruppe in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und in der R₁, R₂, R₃, R₄ und X die wie früher definiert sind, reduziert. Diese Reduktion wird in der für Oxime gebräuchlichen Weise durchgeführt, beispielsweise mit Natrium- oder mit Natriumamalgam im Alkohol, mittels Hydrierung, vorzugsweise in Gegenwart eines Metallkatalysators oder mit Metallhydriden wie LiAlH₄.

Die Verbindung VIII wird unmittelbar aus der entsprechenden Ketoverbindung II hergestellt, indem die letztere mit Hydroxylamin in gebräuchlicher Weise behandelt wird; sie kann auch auf indirekte Weise aus der Ketoverbindung II hergestellt werden, indem diese mit Isoamylnitrit/Kaliumtert.butylat umgesetzt und anschließend die Ketogruppe

gemäß Wolff-Kishner reduziert wird (siehe Reaktionsschema auf Seite 6).

Ein sehr zweckmäßiges Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n \geq 1$ ist die Reduktion eines Amids der allgemeinen Formel IX



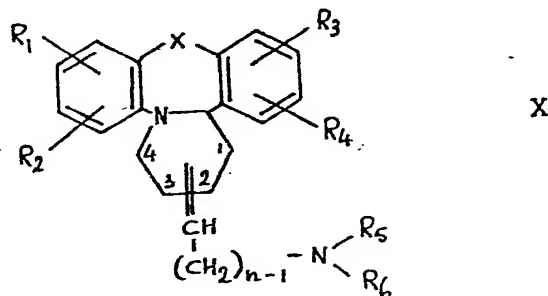
IX

in der die Amid-Seitenkette in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und n wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird in der für Amide üblichen Weise durchgeführt, beispielsweise mit Metallhydriden, insbesondere mit LiAlH_4 .

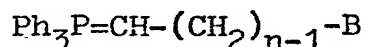
Die Ausgangsverbindungen für diese Reduktion der allgemeinen Formel ^{IX} können hergestellt werden durch Hydrolyse der Cyano-Verbindungen der allgemeinen Formel VII; hierbei entsteht die entsprechende Carboxylverbindung, die auf gebräuchliche Weise in das entsprechende Amid umgewandelt wird, beispielsweise durch Halogenieren der Carboxylgruppe, wobei man das Säurehalogenid erhält, und anschließende Umsetzung des Säurehalogenids mit einem Amid der allgemeinen Formel VI. Das primäre Amid der allgemeinen Formel IX kann natürlich auch direkt durch partielle Hydrolyse der Cyanoverbindung VII hergestellt werden.

Schließlich lassen sich die Verbindungen nach der Erfindung der allgemeinen Formel I auch durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel X

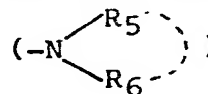


herstellen, in der die Aminoalkyliden-Seitenkette in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und n die früher gegebene Bedeutung besitzen. Diese Reduktion wird in gewöhnlicher Weise durchgeführt, beispielsweise durch Hydrieren in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium, Palladium-auf-Kohle, Raney-Nickel usw.

Die Ausgangsverbindungen X für diese Reduktion lassen sich ziemlich leicht herstellen ausgehend von den Ketoverbindungen der Formel II mit Hilfe einer Wittig-Reaktion unter Verwendung eines Reagens der Formel



in der n die gleiche Bedeutung wie früher besitzt, Ph allgemein für eine Arylgruppe, insbesondere für eine Phenylgruppe steht und B eine Aminogruppe oder eine Gruppe bedeutet, die in eine Aminogruppe umgewandelt werden kann, beispielsweise eine Carboxylgruppe, Carbonylgruppe, OH-Gruppe oder eine Cyanidgruppe.



Eine sehr einfache Methode zur Herstellung einer Verbindung der Formel X mit $n = 2$ ist die Umsetzung einer

Ketoverbindung der Formel II mit Acetonitril in Gegenwart von beispielsweise Natriummethylat und anschließende Reduktion der Cyanogruppe in der erhaltenen Verbindung. Gegebenenfalls kann die Reduktion der Cyano-
gruppe und die Reduktion der Doppelbindung gleichzeitig stattfinden, beispielsweise mittels katalytischer Hydrierung (Raney-Nickel) oder mit Diboran.

Das Ausgangsmaterial II enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom; dies bedeutet, daß neben dem Racemat II auch die beiden optischen Antipoden einzeln als Ausgangsmaterial eingesetzt werden können.

Durch die Umwandlung des Ausgangsmaterials II in das Amin nach der Erfindung wird ein zweites asymmetrisches Zentrum in das Molekül eingeführt. Dieses asymmetrische Zentrum bzw. Kohlenstoffatom führt zu Verbindungen, bei denen der Amino(alkyl)-Substituent in Stellung 2 oder 3 des Moleküls äquatorial oder axial angeordnet ist, oder zu einem Gemisch beider Arten von Verbindungen.

Allgemein führen die oben genannten Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ($n = 0$) ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel II zu solchen Verbindungen, in denen der Amino-Substituent sich im wesentlichen in der äquatorialen Stellung befindet. Nur in dem Falle, daß bei einem der oben genannten Verfahren eine Verbindung mit abspaltbarer Gruppe verwendet wird, findet allgemein eine Umkehr* statt, so daß überwiegend die axiale Stellung erhalten wird.

*(= Inversion)

Ein Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit dem Amino(alkyl)-Substituenten in äquatorialer und in axialer Stellung kann gegebenenfalls sehr leicht aufgetrennt werden, beispielsweise durch Säulenchromatographie, oder in zahlreichen Fällen durch einfache Kristallisation als HCl-Salz oder irgendein anderes Säureadditionssalz.

Die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I nach der Erfindung sind Säureadditionssalze sowie quaternäre Ammoniumverbindungen.

Die neuen Verbindungen nach der Erfindung werden aus dem Reaktionsgemisch in Form eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes je nach den Bedingungen, unter denen die Umsetzung durchgeführt wurde, isoliert. Die Säureadditionssalze können auch durch Behandeln der freien Base mit einer pharmazeutisch verträglichen organischen oder anorganischen Säure erhalten werden. Säuren die in diesem Zusammenhang Verwendung finden sind: Salzsäure, Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Salicylsäure oder Benzeosäure.

Die quaternären Ammoniumverbindungen und insbesondere die mit niederen, das heißt C_1 - C_4 Alkylgruppen substituierten quaternären Ammoniumverbindungen werden erhalten, wenn man die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem Alkylhalogenid umsetzt, beispielsweise mit Methyljodid oder Methylbromid.

Es ist selbstverständlich auch möglich, die Substituenten an den beiden Benzolringen des Moleküls nach der oben beschriebenen Kondensationsreaktion einzuführen oder zu verändern. So kann beispielsweise eine OH-Gruppe in eine Alkoxygruppe, eine Aminogruppe in eine OH-Gruppe oder ein Halogenatom und eine Methoxygruppe in eine OH-Gruppe usw. umgewandelt werden. Die unsubstituierten oder monosubstituierten Amine der allgemeinen Formel I (R_5 und/oder $R_6 = H$) können in üblicher Weise alkyliert werden, beispielsweise durch Umsetzen mit einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid. Gebräuchlicher zu diesem Zweck ist jedoch die Acylierung des in Rede stehenden Stickstoffatoms mit beispielsweise einem Säurechlorid oder Säureanhydrid und nachfolgende

Reduktion der Carbonylgruppe der N-Acylverbindung, die erhalten wurde. Um Methylgruppen am Stickstoffatom einzuführen wird das Verfahren nach Eschweiler-Clarke (Erhitzen mit einem Gemisch aus Formaldehyd und Ameisensäure) oder die Umsetzung mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril bevorzugt.

Als Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wird eine verzweigte oder nicht verzweigte Alkylgruppe wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, n-Pentyl, Isopentyl und Hexyl bezeichnet.

Die Alkylgruppe in den Alkoxy- und Alkylthio-Gruppen hat die gleiche Bedeutung.

Die in der Definition für R_5 und R_6 genannte Aralkylgruppe ist vorzugsweise eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl, Phenylisopropyl, Phenylbutyl und Phenylisobutyl.

Der heterocyclische 5- oder 6-Ring (Definition der Substituenten R_5 und R_6) kann gesättigt oder ungesättigt und zum Beispiel die Pyrrolidin-, Piperidino-, Oxazolidino-, Morpholino- oder Piperazino-Gruppe sein.

Amine entsprechend der allgemeinen Formel VI, die in den verschiedenen Kondensationsreaktionen für die Herstellung der Verbindungen nach der Erfindung eingesetzt werden können, sind unter anderem: Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Diäthylamin, Isopropylamin, Dibutylamin, tert. Butylamin, Benzylamin, Phenyläthylamin, Phenylpropylamin, 2-Phenyl-1-methyl-äthylamin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Oxazolidin, Morpholin und Piperazin.

Wie bereits oben erwähnt üben die Verbindungen nach der Verbindung der Formel I eine wertvolle Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Auf diese ZNS-Aktivität kann aufgrund der Ergebnisse zahlreicher pharmakologischer Untersuchungen geschlossen werden, zum Beispiel aus dem Reserpin-Antagonismus-Test, Reserpin-Umkehr-Test, dem Aggressionstest bei isolierten Mäusen, dem Ambulations-test, dem Drehstab- oder Rotarod-Test, Griffestigkeits-Test, dem muricidal Inhibition Test usw.

Die überraschend hohe Aktivität der Verbindungen der allgemeinen Formel I beim Bekämpfen bzw. Entgegenwirken der durch Reserpin induzierten Untertemperatur (Reserpin-Antagonismus-Test) gibt starke Hinweise dafür, daß die neuen Verbindungen als Antidepressiva verwendet werden können.

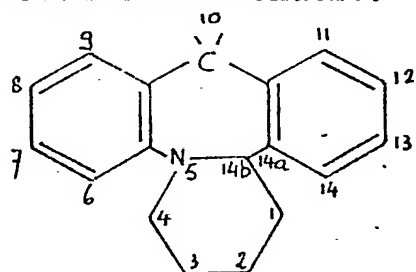
Die neuen Verbindungen werden sowohl oral als auch parenteral verabfolgt, vorzugsweise in täglichen Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Vermischt mit geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen lassen sich die neuen Verbindungen in die gebräuchlichen Verabreichungsformen bringen wie Pillen, Tabletten oder Dragees, oder auch zu Kapseln verarbeiten.

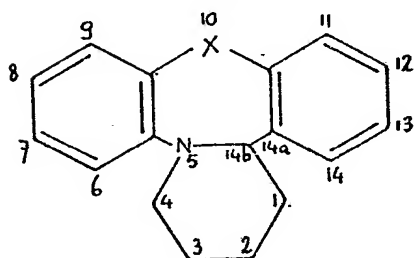
Vermischt mit geeigneten Flüssigkeiten können die Verbindungen als Injektionspräparate in der Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen angewandt werden.

Vorzugsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendet, in der X für eine Methylengruppe ($-\text{CH}_2-$) oder für eine N-Alkylgruppe, insbesondere für eine N-CH_3 -Gruppe steht. Vor allem die letztere Art von Verbindungen ($\text{X} = \text{N-Alkyl}$) zeichnet sich durch eine sehr starke Aktivität als Antidepressiva aus.

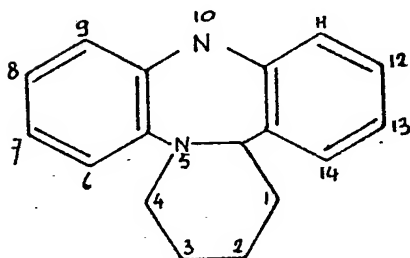
In den nachfolgenden Beispielen wurde die folgende Nomenklatur benutzt:



1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin



X = O oder S
1,3,4,14b-Tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin oder -thiazepin



1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin

Nachstehend wird die Herstellung von verschiedenen Ausgangsverbindungen beispielhaft beschrieben. Die Herstellung analoger Ausgangsverbindungen erfolgt in genau der gleichen Weise.

AUSGANGSVERBINDUNGEN

1. Herstellung von 2-Keto-verbindungen der allgemeinen Formel II

A. 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin

Zu einer Lösung aus 100 g Morphanthridin in 2,5 l Benzol wurden 100 ml Methylvinylketon gegeben und das Gemisch

409847/1168

unter Rückfluß erwärmt. Die siedende Lösung wurde tropfenweise mit 50 ml einer Lösung aus 35% HCl in Äthanol versetzt, und darauf weitere 15 h unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Benzolschicht dreimal mit 500 ml Wasser gewaschen und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Erhalten wurden auf diese Weise 44 g Substanz mit Fp 140-142°C.

R_f in Toluol: Äthylacetat (9:1) = 0,80 auf SiO₂.

In gleicher Weise wie unter A. beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

B. 2-Keto-8-brom-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ; Fp 183-185°C.

C. 2-Keto-8-chloro-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ; Fp 144-147°C.

D. 2-Keto-11,12-dimethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin (Öl).

R_f in Toluol - Äthylacetat (9:1) = 0,85 auf SiO₂.

E. 2-Keto-8-hydroxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ; (Öl).

R_f in Toluol = 0,60 auf SiO₂.

F. 2-Keto-8-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin (Öl).

R_f in Toluol: Äthylacetat (8:2) = 0,78 auf SiO₂.

G. 2-Keto-7-chloro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl).

R_f in Toluol: Äthylacetat (8:2) = 0,75 auf SiO₂.

H. 2-Keto-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl.)

R_f in Toluol : Äthylacetat (9:1) = 0,90 auf SiO_2 .

I. 2-Keto-13-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-thiazepine; Fp 104-107°C.

K. 2-Keto-7-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ; Fp 105-107°C.

L. 2-Keto-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ; Fp 164-166°C.

M. 2-Keto-7,11-dimethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ; (Öl.)

R_f in Toluol : Äthylacetat (8:2) = 0,70.

N. 2-Keto-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-diazepin ; Fp 176-178°C.

P. 2-Keto-10-methyl-13-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-
pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin ;
Fp 127-128°C.

Q. 2-Keto-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo
[b,f](1,4)-oxazepin ; Fp 101-103°C.

2. Herstellung von 3-Keto-Verbindungen der allgemeinen Formel II

A. 3-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo-
[c,f]-azepin.

2,6 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-
dibenzo[c,f]-azepin wurden unter Stickstoffatmosphäre
zu einer Lösung aus 3,9 g Kalium in tert. Butanol gegeben.
Das Gemisch wurde 10 h lang gerührt, wobei alle 2 h 4 ml
Isoamylnitrit zugesetzt wurden, insgesamt 20 ml Isoamyl-
nitrit.

Anschließend wurde das Gemisch filtriert und der Niederschlag (2-Keto-3-oxim-Verbindung) mit tert. Butanol und Äther gewaschen. Der Niederschlag wurde dann zu 17 ml Diäthylenglykol gegeben und dieses Gemisch mit 5 ml Hydrazinhydrat und 2 g KOH versetzt und 4 h lang auf 160°C erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser ausgegossen und das ausgefallene Oxim abfiltriert.

Ausbeute an 3-Oxim: 2,0 g. Das Oxim wurde in einem Gemisch aus 20 ml Wasser, 20 ml Äthanol und 4 g Natriumbisulfit 2,5 h lang unter Rückfluß gehalten. Darauf wurde der Alkohol abdestilliert und die übrigbleibende Lösung in Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde zur Trockene eingedampft.

Ausbeute an 3-Keto-Verbindung: 1,8 g (Öl).

R_f in Toluol : Äthylacetat (9:1) = 0,70.

In der gleichen Weise wurden hergestellt:

B. 3-Keto-8-brom -1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin

R_f in Toluol = 0,15 auf SiO_2 .

C. 3-Keto-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin

R_f in toluene:ethylacetat (9:1) = 0,90.

D. 3-Keto-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin

R_f in Toluol : Äthylacetat (8:2) = 0,75.

E. 3-Keto-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo-[b,f](1,4)-diazepin

R_f in Toluol : Äthylacetat (9:1) = 0,90

R_f in Hexan : Aceton. (9:1) = 0,20.

3. 2-Hydroxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo-
/c,f7-azepin

Zu einer Suspension aus 10 g LiAlH_4 in 800 ml trockenem Äther wurde eine Lösung aus 30 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo/c,f7-azepin in 1 l Äther/Tetrahydrofurangemisch (7:3) gegeben. Die erhaltene Suspension wurde unter Rühren 30 min lang erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch vorsichtig mit 40 ml Wasser versetzt, um das überschüssige LiAlH_4 zu zersetzen; darauf wurde filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

Erhalten wurden: 25 g Substanz mit Fp $146 - 147^\circ\text{C}$ (äquatorial); R_f in Toluol:Äthylacetat (8:2) = 0,25.

4. 2-Tosyloxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo-
/c,f7-azepin

4 g der 2-Hydroxy-Verbindung aus 3 wurdenⁱⁿ 50 ml trockenem Pyridin gelöst; die Lösung wurde auf Eis gekühlt, unter Rühren mit 5 g Tosylchlorid versetzt und darauf 24 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Gemisch in 400 ml Wasser ausgegossen; die wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit 2n-Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Erhalten wurden: 5 g Substanz mit Fp $130 - 132^\circ\text{C}$ (äquatorial). R_f in Hexan:Aceton (95:5) = 0,45 auf SiO_2 ; in Toluol = 0,31.

5. 2-Cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo-
/c,f7-azepin

4,6 g der nach 4 erhaltenen Verbindung wurden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und dann mit 2 g sehr fein gepulvertem NaCN versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren 2 h auf 90°C

erwärmt, anschließend abgekühlt und dann in 300 ml Wasser ausgegossen. Es fiel ein hellgelber Niederschlag aus, der getrocknet wurde.

Ausbeute: 2,2 g Substanz mit Fp 184 - 186°C (axial).

R_f in Hexan:Aceton (95:5) = 0,60 auf SiO₂.

6. 2-Azido-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo-
[c,f]-azepin

Zu 4,5 g gemäß 4 erhaltener Verbindung wurden 25 ml Dimethylformamid gegeben und darauf 1,5 g aktiviertes Natriumazid. Das Gemisch wurde 5 h unter Rückfluß gehalten, darauf in Wasser ausgegossen und die wässrige Lösung mit Äther extrahiert; die Ätherschichten wurden getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Der Niederschlag wurde unmittelbar für weitere Umsetzungen eingesetzt.

R_f in Hexan:Aceton (9:1) = 0,65 auf SiO₂ (axiale Stellung).

7. 2-Cyanomethyliden-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo/[c,f]-azepin

1 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo/[c,f]-azepin wurde mit 1 ml Benzol, 0,5 ml Acetonitril und 0,5 g Molekularsieb (4 Å) vermischt. 50 mg Natrium-äthylat wurden zugegeben und das Gemisch 3 h auf 90 bis 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Molekularsieb abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 200 mg mit Fp 215 - 217°C.

8. 2-Carboxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a7-dibenzo-[c,f]-azepin (axial)

1,1 g 2-Cyano-Verbindung erhalten gemäß 5, und 55 ml konzentrierte Salzsäure wurden 4 h lang in einer dicht ver-

geschlossenen Ampulle erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 8,6 g HCl-Salz der Titelverbindung mit Fp 260-263°C. Das Salz wurde in 2n NaOH gelöst und die alkalische Lösung mit 0,1 n Salzsäure neutral gestellt; dabei fiel die freie Base aus, die abfiltriert und getrocknet wurde.

Ausbeute: 5,1 g mit Fp 207 - 209°C.

R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,55 auf SiO₂.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]dibenzo[c,f]-azepin

15 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]dibenzo[c,f]-azepin wurden in 500 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 5 g Hydroxylamin-HCl und 10 ml Pyridin gegeben. Die Lösung wurde auf einem Dampfbad 1 h lang erhitzt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther aufgenommen und die Lösung mit einer verdünnten Säure gewaschen. Die Ätherschicht wurde noch einmal mit Wasser gewaschen und dann zur Trockene eingedampft.

Ausbeute der entsprechenden 2-Oxim-Verbindung: 18 g (Öl).

R_f in Toluol:Äthylacetat (8:2) = 0,45.

600 mg Oxim wurden in 30 ml Isopropanol gelöst und die Lösung mit 2 g Natrium versetzt. Das Gemisch wurde erhitzt, bis sich alles Natrium gelöst hatte. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 300 ml Wasser ausgegossen und das Ganze mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Fp 58 - 61°C (Stellung der NH₂-Gruppe: äquatorial).

Fp des Hydrochlorids: 223 - 226°C (äquatorial).

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,15.

Beispiel 2

In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden durch Reduktion die entsprechenden 2- oder 3-Oxim-Verbindung hergestellt:

2-Amino-8-brom -1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin (Öl); Rf in Methanol:Acetone (9:1) = 0,10.

2-Amino-8-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ;

Rf in Methanol:Aceton (85:15) = 0,15 auf SiO₂.

2-Amino-13-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl);

Rf in Methanol:Aceton (9:1) = 0,12 auf SiO₂.

2-Amino-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl);

Rf in Chloroform:Methanol (8:2) = 0,30.

2-Amino-7-chlor -10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin (Öl.).

2-Amino-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ;

Fp HCl Salz: 230-235 (Zers.).

2-Amino-10-methyl-13-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepine (Öl.);

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,20 auf SiO₂.

3-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ;

Fp HCl Salz: 220-225°C (Zers.).

3-Amino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino²⁴²⁰¹⁶⁸[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin (Öl).

2-Amino-7-hydroxy-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin (Öl).

Beispiel 3

Herstellung von 2-Methylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino- [1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin

1 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin wurden in 100 ml Äthanol gelöst und darauf mit 10 ml Methylamin und 200 mg Palladium (10%) auf Kohle versetzt. Dann wurde Wasserstoff durch das Gemisch geleitet, bis kein Wasserstoff mehr absorbiert wurde.

Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Erhalten wurden auf diese Weise: 0,9 g (Öl);

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,15 auf SiO₂.

Fp des Fumarats 185 - 187°C (äquatoriale Stellung).

Mit Äthylamin, Isopropylamin, Morpholin oder Piperidin anstelle von Methylamin wurden in gleicher Weise die nachstehenden Verbindungen erhalten:

2-Äthylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ,

2-Isopropylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin ,

2-Morpholino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin .,

2-Piperidino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin .

Beispiel 42-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin

20 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo-[c,f]-azepin wurden in 600 ml Äthanol suspendiert. Das Gemisch wurde mit 25 ml Dimethylamin und mit 2 g Palladium (10%) auf Kohle versetzt. Anschließend wurde Wasserstoff durch das Gemisch geleitet, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Darauf wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Erhalten wurden auf diese Weise 16 g.

Fp der freien Base 88 - 89°C (äquatorial), Fp des HCl-Salzes 266 - 269°C (äquatorial); R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,20 auf SiO_2 .

Beim Behandeln der freien Base mit Methyljodid wurde das entsprechende Iodomethylat erhalten; Fp 202 - 205°C.

Wenn die Keto-Verbindung zunächst mit Dimethylamin bei niedrigerer Temperatur, beispielsweise bei 0°C, in Gegenwart einer Lewis-säure, wie $TiCl_4$ oder $AlCl_3$, behandelt wurde, so konnte das als Zwischenprodukt gebildete Enamin isoliert und anschließend reduziert werden.

Beispiel 5

In gleicher Weise wie in Beispiel 4 beschrieben, wurden ausgehend von den entsprechenden 2- oder 3-Keto-Verbindungen die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-Dimethylamino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-
dibenzo[c,f]-azepin (Öl);

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,20 auf SiO₂ (äquatorial).

2-Dimethylamino-13-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin ;

Fp 141-143°C, Fp des Maleat-Salzes 192 - 195°C
(äquatorial).

2-Dimethylamino-8-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin (Öl);

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,25 auf SiO₂ (äquatorial).

2-Dimethylamino-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-
pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl);

Rf in Chloroform:Methanol (8:2) = 0,45 auf SiO₂ (äq.).

2-Dimethylamino-7-chlor -1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin ;

Fp der freien Base 63-68°C (äquatorial).

2-Dimethylamino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ;

Fp der freien Base 111-113°C (äq.);

Fp des HCl-Salzes 263-265°C (äq.).

2-Dimethylamino-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo
[b,f](1,4)-oxazepin ;

Fp HCl-Salz 260-265°C (äquatorial).

2-Dimethylamino-7,11-dimethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin (Öl);

Rf in Methanol:Acetone (9:1) = 0,20 auf SiO₂ (äquatorial).

2-Dimethylamino-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin ;

Fp HCl-Salz 209-211°C (äquatorial).

2-Dimethylamino-10-methyl-13-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin ;

Fp HCl-Salz: 194-197°C (äquatorial).

2-Dimethylamino-10-methyl-13-chlor -1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin .

Beispiel 6

3-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo[c,f]-pyridino- [1,2-a]-azepin

3,5 g 3-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo[c,f]-pyridino-[1,2-a]-azepin wurden in 100 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 4 ml Dimethylamin und 0,4 g Palladium (10%) auf Kohle gegeben. Das Gemisch wurde unter starkem Rühren hydriert. Nachdem die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff absorbiert worden war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat mittels eines Dünnschichtverdampfer zur Trockene eingedampft. Erhalten wurden auf diese Weise 3,6 g der 3-Dimethylamino-Verbindung. Diese Verbindung wurde mit alkoholischer Salzsäure behandelt und lieferte 2,8 g HCl-Salz mit Fp 242 - 248°C (äquatorial).

In gleicher Weise wurden hergestellt:

3-Dimethylamino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino [1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ;

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,20 (äquatorial).

3-Dimethylamino-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin ;

Rf in Chloroform:Methanol (8:2) = 0,40 auf SiO₂ (äq.).

3-Dimethylamino-8-brom -1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo[c,f]-pyridino[1,2-a]-azepin ;

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,20.

3-Dimethylamino-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino [1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin (Öl) ;

Rf = 0,25 in Methanol:Aceton (8:2) (äquatorial).

Beispiel 7

2-Aminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin

Zu einer Suspension aus 10 LiAlH₄ in 400 ml trochenem Äther wurde eine Lösung aus 8 g 2-Cano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin in 300 ml Tetrahydrofuran gegeben. Darauf wurde das Gemisch 30 min lang unter Rückfluß gehalten und anschließend mit Eis gekühlt. Darauf wurde das überschüssige LiAlH₄ vorsichtig mit 40 ml Wasser hydralisiert. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Erhalten wurden 8,0 g Öl; R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,45 auf SiO₂; Fp des Maleat-Salzes: 172 - 174°C (axiale Stellung).

Beispiel 8

3-Aminomethyl-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino-[1,2-d]-dibenzo/[b,f]-oxazepin

12 g 3-Keto-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino-[1,2-d]-dibenzo/[b,f]-oxazepin wurden mit Wasserstoff und Palladium-auf-Kohle in Äthanol hydriert. Nachdem aller Wasserstoff absorbiert worden war, wurde der Katalysator abfiltriert und die 3-Hydroxyverbindung durch Eindampfen des Lösungsmittels erhalten. Die rohe Verbindung wurde in 100 ml Pyridin ge-

löst und diese Lösung unter Kühlen in Eiswasser und unter Rühren mit 8 g Mesitylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur stehengelassen und dann in Wasser ausgegossen.

Die wässrige Schicht wurde mit Äther extrahiert; die Ätherextrakte wurden mit 2n-Schwefelsäure und mit Wasser gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die trockene Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen.

Die Lösung wurde mit 6 g trockenem Natriumcyanid versetzt, unter Rühren 3 h lang auf 100°C erhitzt und anschließend in Wasser ausgegossen. Das wässrige Gemisch wurde mit Benzol ausgezogen; der Benzolauszug wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; erhalten wurden 8,9 g rohes Nitril. Diese Substanz wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt. Das Nitril wurde wie in Beispiel 7 angegeben mit LiAlH_4 reduziert; erhalten wurden 6,2 g axiale 3-Aminomethyl-Verbindung in Form eines Öls.

Beispiel 9

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Reduktion mit LiAlH_4 in der in Beispiel 7 angegebenen Weise gewonnen:

2-Aminoäthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo
[c,f]-azepin (Öl);

Rf in Methanol:Aceton (9:1) = 0,45 (axial), aus der entspre-
chenden 2-Cyanomethyl-Verbindung(axial).

2-Aminomethyl-13-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-
dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (Öl);

Rf in Methanol:Acetone (8:2) = 0,35, aus der entsprechenden
2-Cyano-Verbindung(axial).

3-Aminomethyl-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin , aus der entsprechenden
axial/3-Cyano-Verbindung.

Beispiel 10

2-Aminoäthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo-
[c,f]azepin

Diborangas, erhalten aus 1,2 g NaBH_4 und 5,2 ml BF_3 -Ätherat,
wurde in eine Lösung aus 200 mg 2-Cyanomethyliden-1,2,3,4,10,-
14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]azepin in 15 ml
Tetrahydrofuran (unter Stickstoffatmosphäre) geleitet.

Darauf wurde das Gemisch 1 h unter Rückfluß gehalten und
darauf das überschüssige Diboran durch Zugabe von Äthanol
versetzt; anschließend wurde die Lösung eingedampft. Der
Rückstand wurde in 18 ml eines Gemisches aus konzentrierter
Salzsäure und Wasser (1:1) aufgenommen und diese Lösung eine
Zeit lang erhitzt. Die wässrig-saure Schicht wurde abgekühlt,
alkalisch gemacht und dann mit Äther ausgezogen. Das Lösungs-
mittel wurde abgezogen und 0,85 g der Titelverbindung in Form
eines Öls erhalten.

Beispiel 112-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin

4 g 2-Azido-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin wurden zu einer Suspension aus 3 g LiAlH_4 in trockenem Äther gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 1 h lang erhitzt und dann abgekühlt. Darauf wurden 12 ml Wasser tropfenweise zugegeben, wobei ein anorganischer Niederschlag ausfiel. Der anorganische Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Erhalten wurden auf diese Weise 3,5 g Öl.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,28 (axiale Stellung).

In gleicher Weise wurden hergestellt:

2-Amino-8-brom -1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin (Öl) aus der entsprechenden 2-Azido-Verbindung(ax.).

3-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin aus der entsprechenden 3-Azido-Verbindung(ax.).

2-Aminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepin aus der entsprechenden 2-Azidomethyl-Verbindung (axial); Fp des Maleats: 170-174°C (ax.).

2-Aminomethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin aus der entsprechenden 2-Azidomethyl-Verbindung (axial).

2420168

Beispiel 12

2-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepin

4 g der in Beispiel 7 erhaltenen Aminomethylverbindung wurden in 100 ml Methylformiat gelöst. Die Lösung wurde 24 h auf 40°C erwärmt; anschließend wurde das Lösungsmittel (Methylformiat) im Vakuum abdestilliert.

Auf diese Weise wurden 4,5 g öliges Formylaminoderivat erhalten; Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,90.

4,5 g des erhaltenen Öls wurden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung zu einer Suspension aus 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml trockenem Äther gegeben. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt, darauf mit Eis abgekühlt und dann tropfenweise mit 20 ml Wasser versetzt und schließlich filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft.

Erhalten wurden auf diese Weise 4,3 g axiale 2-Methylaminomethyl-Verbindung; Rf in Methanol : Aceton (8 : 2) = 0,45.

Das oben genannte Produkt wurde mit Methylformiat in gleicher Weise noch einmal behandelt (Schmelzpunkt N-Formyl-N-methylaminomethylverbindung: 117 bis 119°C) und anschließend reduziert. Erhalten wurden auf diese Weise 3,4 g.

Fp (ax.) : 2-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepin fumarat: 174-176°C.

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,40 auf SiO₂.

2420168

Beispiel 13

Auftrennung von axialen und äquatorialen 2-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo/c,f-pyridino/1,2-a-azepin.

4,38 g der Mutterlauge aus Beispiel 4 (Gemisch aus axialer und äquatorialer Verbindung) wurden in einem Gemisch aus Methanol und Aceton (9 : 1) gelöst. Diese Lösung wurde auf einer Säule chromatographiert, die 4,5 kg SiO₂ enthielt. Die Säule wurde mit einem Gemisch aus Methanol und Aceton (9 : 1) eluiert.

Rf axial = 0,38 in Methanol : Aceton (9 : 1).

Rf äquatorial = 0,16 in Methanol : Aceton (9 : 1).

Fp der axialen Verbindung als Fumarat: 190 - 192°C.

Fp der äquatorialen Verbindung als HCl-Salz: 266 - 269°C.

Beispiel 14

2-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepin

4 g 2-Tosyloxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepin (äq.) wurden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Darauf wurden 15 ml Dimethylamin zugegeben und diese Lösung in einem zugeschmolzenen Rohr auf einem Dampfbad 2 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 300 ml Wasser ausgegossen und das Gemisch mit 3 x 200 ml Äther ausgezogen. Die Ätherschichten wurden gewaschen und getrocknet; anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand umkristallisiert. Ausbeute 1,3 g; Fp 84 - 87°C (axiale Form); Fp des Fumarats 192 - 193°C.

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,45 auf SiO₂.

Ausgehend von den entsprechenden äquatorialen 2- oder 3-Tosyloxyverbindungen wurden in der oben angegebenen Weise die nachstehenden Verbindungen mit in 2- oder 3-Stellung gebundener Aminoalkylgruppe in axialer Stellung hergestellt:

409847/1168

2420168

2-Dimethylamino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepin (Öl);

Rf in Methanol : Aceton (8:2) = 0,40.

2-Morpholin-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-dibenzo
/c,f/-azepin (Öl);

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,50.

2-Pyrrolidino-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino/1,2-d/-dibenzo
/b,f/(1,4)-oxazepin (Öl);

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,45.

2-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-dibenzo
/c,f/-azepin;

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,30 auf SiO₂.

2-Methylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-dibenzo
/c,f/-azepin, Öl;

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,35 auf SiO₂.

3-Methylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-
dibenzo/c,f/-azepin (Öl);

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,30 auf SiO₂.

3-Dimethylamino-7-trifluoromethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-
pyridino/1,2-d/-dibenzo/b,f/(1,4)-thiazepin (Öl);

Rf in Chloroform : Methanol (8 : 2) = 0,45.

2-Methylamino-10-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-
pyridino/1,2-d/-dibenzo/b,f/(1,4)-diazepin.

Ausgehend von den entsprechenden äquatorialen 2- oder 3-
Mesityloxyverbindungen wurden die nachstehend aufgeführ-
ten Verbindungenⁱⁿ der oben angegebenen Weise hergestellt
(siehe Beispiel 8 für die Herstellung der Mesityloxyver-
bindungen):

3-Dimethylamino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
/1,2-d/-dibenzo/b,f/(1,4)-oxazepin (axial).

2-Amino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/1,2-a/-dibenzo
/c,f/-azepin (axial) ;

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,30 auf SiO₂.

409847/1168

2420168

2-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-
dibenzo/[c,f]-azepin (axial);

Rf in Methanol : Aceton (9 : 1) = 0,45 auf SiO₂ ;

Fp 84 - 86°C.

Ausgehend von der entsprechenden axialen 2-Tosyloxymethyl-
Verbindung wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-Aminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-
dibenzo/[c,f]-azepin;

Fp des Maleats: 170 - 175°C (axial).

2-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin;

Fp 172 - 175°C als Fumarat (axial).

Beispiel 15

2-Dimethylamino-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin

10 g (ax.) 2-Dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4,10,14b-hexa-
hydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin, erhalten aus
den entsprechenden (ax.) 2-Carboxy-1,2,3,4,10-14b-hexa-
hydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin (Fp 207 - 209°C)
wurden in 100 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Diese Lö-
sung wurde langsam und unter Rühren zu einer Suspension
aus 15 g LiAlH₄ in Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch
wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt und dann gekühlt.

Darauf wurden 60 ml Wasser langsam zugegeben; anschließend
wurde das wässrige Gemisch filtriert, um den anorganischen
Niederschlag abzutrennen. Das Filtrat wurde im Vakuum ein-
gedampft und lieferte 9,8 g öligen Rückstand. Dieser Rück-
stand wurde mit Fumarsäure in Alkohol behandelt und ergab
das Fumarsalz der Titelverbindung mit Fp 174 - 176°C (axial).

In gleicher Weise wurden die entsprechenden Dimethylaminomethyl-derivate hergestellt ausgehend von:

2-Carboxy-8-chlor-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino/[1,2-d]-dibenzo/[5,6]-oxazepin (ax.); Fp 211 - 214°C.

2-Carboxy-7-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino/[1,2-d]-dibenzo/[6,7]-oxazepin (ax.); Fp 209 - 211°C.

2-Carboxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[7,8]-azepin (äq.); Fp 193 - 195°C.

Beispiel 16

2-Aminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[7,8]-azepin

3 g 2-Cyano-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[7,8]-azepin (ax.) wurden in 27 ml konzentrierte Schwefelsäure und 0,3 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf einem Dampfbad etwa 2 h lang erhitzt und darauf wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser ausgegossen und das erhaltene wässrige Gemisch mit Äther ausgezogen.

Die Ätherschichten wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet und darauf eingedampft. Der Rückstand, die erhaltene axiale Aminverbindung (Fp 200 bis 202°C) wurde in der in Beispiel 15 beschriebenen Weise in die entsprechende axiale 2-Aminomethylverbindung umgewandelt; Fp des Maleats 172 - 174°C.

Beispiel 17

3-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[7,8]-azepin

10,5 g 2-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino/[1,2-a]-dibenzo/[7,8]-azepin wurden in 1 l Tetrahydrofuran gelöst.

2420168

Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren zunächst mit 30 g Phenyltrimethylammoniumtribromid und nach 20 min mit 250 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt.

Das Gemisch wurde mit Äther ausgezogen; die Ätherschichten wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (Öl) wurde chromatographisch gereinigt. Auf diese Weise wurden 3 g kristallines 3-Bromid erhalten mit Fp $149 - 151^{\circ}\text{C}$. Diese Substanz wurde in 90 ml Dimethylsulfoxid gelöst und darauf mit 10 ml Dimethylamin versetzt. Das Gemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen; anschließend wurde das überschüssige Dimethylamin und Dimethylsulfoxid mit Hilfe eines drehenden Dünnschichtverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst.

Diese Lösung wurde mit Äther ausgezogen, der Ätherauszug mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; erhalten wurden 5,2 g rohes 3-Dimethylamino-2-ke-ton, das auf Aluminiumoxid chromatographiert wurde.

Erhalten wurden auf diese Weise 4,3 g Öl. Ein Teil dieses Öles kristallisierte nach einiger Zeit, Fp $118 - 122^{\circ}\text{C}$. Das Öl wurde in 25 ml Glykol gelöst und diese Lösung mit 5 g festem KOH und 6 ml Hydrazinhydrat versetzt.

Das Gemisch wurde 12 h auf 150°C erwärmt und dann in 200 ml Wasser ausgegossen. Die 3-Dimethylamino-Verbindung wurde isoliert, indem das Gemisch mit einem Äther-Benzol Gemisch (1 : 1) ausgezogen, der Auszug mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft wurde.

Erhalten wurden 2,8 g Öl; Fp als Picrat $161 - 164^{\circ}\text{C}$.

Auf die gleiche Weise wurden hergestellt:

2420168

3-Dimethylamino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin ;

Rf in Methanol:Aceton (9:1) = 0,15.

3-Dimethylamino-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin ;

Rf in Methanol:Aceton (9:1) = 0,20.

3-Morpholino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-dibenzo
[c,f]-azepin ;

Rf in Methanol:Aceton (8:2) = 0,40.

Beispiel 18

In gleicher Weise wie in Beispiel 17 angegeben, wurde eine
3-Keto-2-aminoverbindung (Gemisch aus 2-axialer und 2-äqua-
torialer Verbindung) mittels der Wolff-Kishner Reduktion in
die entsprechende 2-Amino-Verbindung umgewandelt; das erhal-
tene Gemisch der Isomeren (2-axial und 2-äquatorial) wurde
anschließend wie in Beispiel 13 beschrieben mit Hilfe einer
Silicagel-Säule getrennt.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

2-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-di-
benzo[c,f]-azepin (2-äquatorial);

Fp HCl-Salz: 268-270°C.

2-Dimethylamino-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino[1,2-a]-di-
benzo[c,f]-azepin (2-axial);

Fp :: 87-88°C.

2-Dimethylamino-7-trifluormethyl -1,3,4,14b-tetrahydro-2H-
pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-thiazepin (2-äquatorial),
(Öl);

Rf = 0,45 in Chloroform:Methanol (8:2).

2-Dimethylamino-11-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepin (2-äquatorial);

Fp : 113-114°C;

2-Dimethylamino-10-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin (2-äquatorial);

Fp : 210-212°C als HCl-Salz.

2-Dimethylamino-10-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-
pyridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepin .

Beispiel 19

2-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin

Ein Gemisch aus 4 g 3-Keto-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-pyridino
/[1,2-a]-dibenzo/[c,f]-azepin, 60 ml Äthanol, 1,3 g Dimethyl-
amin-hydrochlorid, 0,5 g Paraformaldehyd und 2 Tropfen kon-
zentrierte Salzsäure wurde 6 h erhitzt; anschließend wurde
der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser
aufgenommen und mit 4 n-Natronlauge stark alkalisch ge-
macht. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgezogen;
der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und eingedampft. Er-
halten wurden 3,7 g 2-Dimethylaminomethyl-3-ke-ton, das ohne
weitere Reinigung nach Wolff-Kishner reduziert wurde. Aus-
beute 2,9 g 2-Dimethylaminomethyl-Verbindung. Nach Reinigung
über einer Silicagel-Säure wurde diese Verbindung mit einer
alkoholischen Fumarsäurelösung behandelt. Das erhaltene Fumarat
schmolz bei 168 - 173°C.

Beispiel 20

3-Diäthylaminomethyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyridino/[1,2-d]-
dibenzo/[b,f](1,4)-thiazepin

Ein Gemisch aus 4,8 g 2-Ketoverbindung, 2,9 g Diäthylamin-
hydrochlorid, 1 g Paraformaldehyd und einigen Tropfen kon-
zentrierte Salzsäure in 100 ml Äthanol wurde 5 h lang unter

Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann soweit wie möglich eingedampft und der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt. Das wässrige Gemisch wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgezogen und der Ätherauszug in üblicher Weise gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 6,8 g 3-Diäthylaminomethyl-2-eton.

Dieses rohe Keton wurde in einem Gemisch aus 40 ml Diäthylenglykol und 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Hydrazinhydrat und 4 g KOH wurde dieses Gemisch 0,5 h gerührt und dann 1 weitere h lang auf 120°C erhitzt. Schließlich wurde die Temperatur 1 h auf 160°C erhöht. Nach 3 stündigem Erhitzen auf 160°C wurde der größere Teil des Hydrazinhydrats im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser ausgegossen. Es wurde mit Äther extrahiert, die Ätherschicht gewaschen, getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 5,2 g 3-Diäthylaminomethylverbindung als viskoses Öl. Dieses Öl wurde in einem Gemisch aus Methanol und Aceton (9 : 1) gelöst und über Silicagel chromatographiert. Nach Eluieren mit dem gleichen Lösungsmittel wurde die axiale Verbindung als Öl erhalten. $R_f = 0,35$ auf SiO_2 ; anschließend die äquatoriale Verbindung: $R_f = 0,18$ auf SiO_2 .

Patentansprüche:

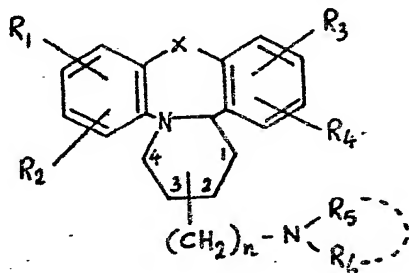
72XV41

42

1A-44 823

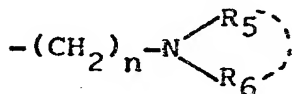
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Amino-substituierte Piperidinderivate der allgemeinen Formel I



I

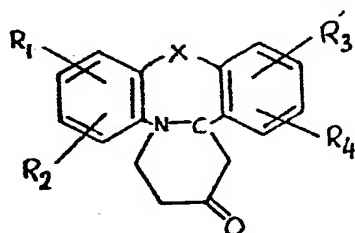
in der die Gruppe



in Stellung 2 oder 3 gebunden ist, X für Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe >NR_7 oder $\text{-CR}_8\text{R}_9\text{-}$ steht, wobei R_7 ein Wasserstoffatom oder eine $\text{C}_1 - \text{C}_4$ Alkylgruppe und R_8 und R_9 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 jeweils für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine OH-Gruppe, eine $\text{C}_1 - \text{C}_6$ Alkylgruppe, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ Alkoxygruppe, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ Alkylthiogruppe oder für die Trifluormethylgruppe stehen, R_5 und R_6 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine $\text{C}_1 - \text{C}_6$ Alkylgruppe oder eine $\text{C}_7 - \text{C}_{10}$ Aralkylgruppe bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden und n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist, sowie deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I die Alkylaminogruppe in Stellung 2 gebunden ist.

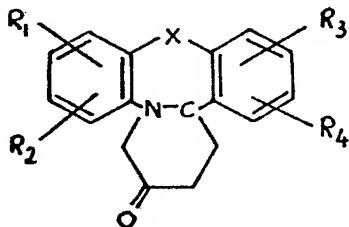
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n die Zahl 0 oder 1 ist.
4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen Formel X für eine N-(C₁ - C₄ Alkyl)-Gruppe steht.
5. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen Formel X für eine Methylengruppe steht.
6. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der angegebenen Formel X für Sauerstoff oder Schwefel steht.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel II .



II

in der R₁, R₂, R₃, R₄ und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

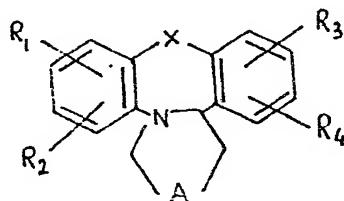
8. Verbindung der allgemeinen Formel III



III

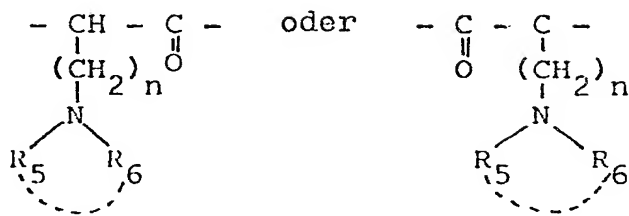
in der R₁, R₂, R₃, R₄ und X die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben.

9. Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

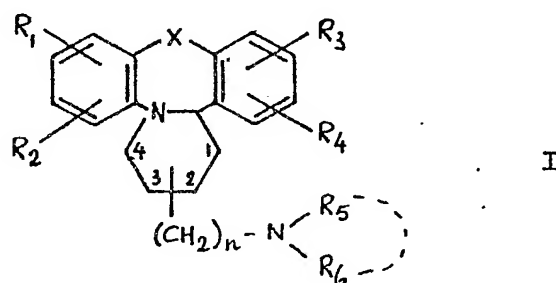
in der A die Gruppe



ist,

und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze.

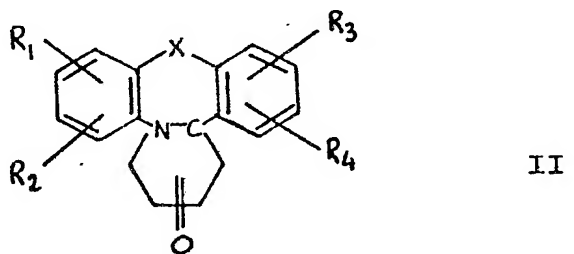
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der die Amino(alkyl)-Seitenkette in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, sowie der pharmazeutisch unbedenklichen Salze dadurch gekennzeichnet, daß die in Rede stehende Verbindung in an sich für analoge Verbindungen bekannter Weise hergestellt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die in Rede stehende Verbindung nach einem der verschiedenen in der Beschreibung und/oder den Beispielen erläuterten Verfahren hergestellt wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



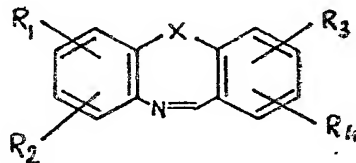
in der der Keto-Sauerstoff in Stellung 2 oder 3 gebunden ist und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, die wertvolle Zwischenprodukte beim Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 sind, dadurch gekennzeichnet, daß man diese Verbindungen in für ähnliche

- 7 -

46

Verbindungen an sich bekannter Weise herstellt.

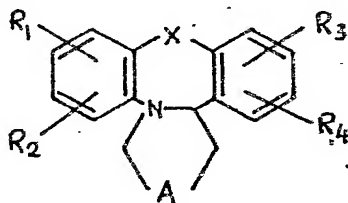
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



III

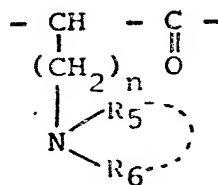
in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, mit Vinylmethylketon kondensiert.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

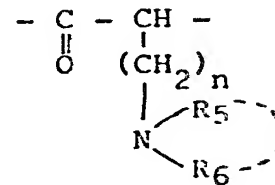


IV

in der A die Gruppe



oder



bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und n die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzen, oder eines ihrer Salze dadurch gekennzeichnet, daß man die in Rede stehende Verbindung nach einem der in der Beschreibung und/oder detaillierten Beispiele angegebenen Verfahren oder nach einem offensichtlichen chemischen Äquivalent davon herstellt.

15. Arzneimittel, bestehend aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 als Wirkstoff zusammen

mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

16. Arzneimittel, bestehend aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IV nach Anspruch 9 als Wirkstoff zusammen mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

72XV